

PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen

Intyg Certificat

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.



(71) Sökande Siemens-Elema AB, Solna SE
Applicant (s)

(21) Patentansökningsnummer 0203591-3
Patent application number

(86) Ingivningsdatum 2002-12-04
Date of filing

Stockholm, 2003-09-19

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office

Hjärdís Segerlund

Avgift
Fee 170:-

Beskrivning

Förfarande för beredning av ett medikament och en medicinsk anordning

5

Föreliggande uppfinning avser ett förfarande för beredning av ett medikament.

10

Föreliggande uppfinning avser även en medicinsk anordning enligt ingressen till kravet 2.

I friska lungor finns ett ämne känt som surfactant. En väsentlig funktion som surfactant uppfyller är minska ytspänningen så att alla lungblåsor kan hållas öppna.

15

Surfactant innehåller ett flertal proteiner vars individuella funktioner inte är fullt klarlagda. Huvudbeståndsdelarna är dock kända och utgörs av fyra olika proteiner. Dessa proteiner benämns vanligen som SP-A, SP-B, SP-C och SP-D.

20

Vid olika lungtrauman påverkas förekomsten av surfactant, vilket dels kan ske genom att totala mängden surfactant minskar (nybildningen av surfactant i lungan påverkad) och dels genom att förekomsten av en eller flera av huvudproteinerna SP-A, SP-B, SP-C och SP-D förändras. Följden av förändringen i förekomst av surfactant blir oftast en

25

stelare lunga, ofta med ett ökande antal lungblåsor som kollapsar. Gasutbytet försämras därigenom snabbt och patienten riskerar att bli beroende av mekanisk ventilation för att överleva.

30

I US-6,020,307 finns en fyliligare bakgrundsbeskrivning gällande den roll surfactant spelar och hur det fysiologiska samspelet är.

35

En uppenbar behandling vid surfactantbrist är att tillföra exogent surfactant. Detta är dock inte helt utan konsekvenser. Ett fullständigt syntetiskt surfactant finns

inte tillgängligt. Naturligt surfactant tillverkas utifrån djurlungor, men är dyrt. Priset för naturligt surfactant är i storleksordningen € 200 per milliliter. Rekommenderad dos är 1,25 milliliter per kg kroppsvikt. För ett barn som väger 2
 5 kg blir kostnaden för en dos ca € 500, men för en vuxen person på 60 kg blir kostnaden för en dos närmare € 15 000! Doserna behöver normalt upprepas flera gånger under en behandling. Naturligt surfactant kan därför inte användas som generell behandlingsform, åtminstone inte för vuxna
 10 patienter. Samtidigt är det också så att en del av den exogena surfactant som tillförs lungorna pressas ut från lungorna under expiration.

Även om det finns kända analysmetoder för att särskilja de
 15 olika proteinerna, är det inte möjligt att utföra kontinuerliga eller frekventa analyser av förhållande för varje individuell patient. Detta främst på grund av att prover av surfactant från lungorna tas genom bronkial sköljning eller slemsugning. Båda dessa metoder medför
 20 normalt att den mekaniska ventilationen av patienten måste avbrytas och patienten i värsta fall kopplas bort från ventilatorn.

Det föreligger därför ett önskemål att förbättra hanteringen
 25 kring surfactantbrist. Mer ekonomiska förfaranden som möjliggör billigare och effektivare behandling är ett mål. Bättre och effektivare provtagning, som kan ske relativt kontinuerligt är ett annat mål. Bättre och effektivare medel
 30 för att dosera surfactant är ett tredje mål.

Syftet med föreliggande uppfinning är att åtminstone delvis komma tillrätta med något eller några av de problem och mål som angivits ovan.

35 Ett förfarande som uppnår syftet avseende beredning av medikament ernås i enlighet med vad som framgår av kravet 1.

Genom att genomföra en kvantitativ analys av ett prov, exempelvis avseende proteinet SP-B, kan den faktiska bristen av detta protein fastställas. Det är då tillräckligt att bestämma en dos som är tillräcklig för att kompensera den
5 fastställda bristen. Dosen blir då specifik för den aktuella bristen.

På motsvarande sätt kan i princip alla proteinerna analyseras. Exempelvis kan en analys visa att det endast
10 föreligger brist på SP-B och SP-C. Doseringen kan anpassas efter detta. Härigenom kan onödigt stor tillförsel av andra proteiner också undvikas.

En medicinsk anordning som undanröjer flera problem erhålls i
15 enlighet med uppfinningen genom att anordningen enligt ingressen till kravet 2 är utformad såsom framgår av den kännetecknande delen till kravet 2.

Fördelaktiga vidareutvecklingar och utformningar av
20 anordningen framgår av de underordnade kraven till kravet 2.

En analysenhet är anordnad att analysera ett provsampel avseende förekomsten av minst ett av proteinerna SP-A, SP-B, SP-C och SP-D. Provsamplet kan föras till analysenheten på
25 flera olika sätt, men det är en fördel om det sker i direkt anslutning till att provsamplet tas från en patient. Exempelvis kan analysenheten vara ansluten till en suganordning för sugning av slem och annat från trakea.

I en samtidigt inlämnad patentansökan beskrivs en vätskefylld kuff med permeabelt membran som kan utformas att släppa igenom det protein (eller de protein) som skall analyseras. Kuffen kan då vara sammankopplad med analysenheten.
30

Utifrån analysen kan en beräkningsenhet bestämma om brist av
35 proteinet föreligger och hur stor dos av proteinet (eller en

ekvivalent substans) som skulle kunna motverka bristen. Det är då en fördel om patientens kroppsmassa är känd.

Via en doserenhet kan en lämplig dos av ett protein doseras.

- 5 Doserenheten kan härvid innefatta reservoarer för de proteiner som skall kunna tillföras och i beroende av analysen av proteinbrist, tillföra en terapeutiskt verksam dos till andningsorganen.
- 10 Dosen kan tillföras andningsorganen via en befintlig patientanslutning (trakealtub eller trakeotomitub) eller via en separat tub som är utformad att införas i trakea. En sådan separat tub kan alternativt föras ner igenom en befintlig tub, utgöra en separat kanal i en befintlig tub, eller vara
- 15 utformad att sammankopplas med en befintlig tub. Tuben kan vara försedd med ett spraymunstycke för att öka effektiviteten i tillförseln.

- 20 Likaså bör en direkt tillförsel via tub samordnas med andningscyklerna, d v s tillförsel bör ske så att den gör störst nytta, t ex någon gång från slutfasen av expirationen till inledningen av inspirationen (för att på effektivaste sätt minska ytspänningen i alveolerna och underlätta uppblåsningen av desamma).

- 25 Kuffen som nämns ovan kan med fördel även användas för att dosera proteinerna genom det permeabla membranet.

- 30 I anslutning till figurerna skall utföringsexempel till en medicinsk anordning enligt uppfinningen beskrivas närmare. Härvid visar

FIG. 1 ett utföringsexempel av en medicinsk anordning enligt uppfinningen, och

FIG. 2 ett alternativt utförande av en tub.

35

Ett utföringsexempel av en medicinsk anordning 2 enligt uppfinningen visas i FIG. 1. Den medicinska anordningen 2 kan

5

innefatta eller vara ansluten till en tub 4, företrädesvis en trakealtub. Tuben 4 skall vara dimensionerad för placering i luftstrupen på en patient (visas ej). Med patient avses såväl människor som djur.

5

En kuff 6 är placerad på tuben 4. Kuffen 6 är i detta utföringsexempel utformad att placeras nedanför en konventionell kuff. Kuffen 6 kan alternativt vara utformad att positionera tuben 4 i luftstrupen och täta utrymmet mellan tuben 4 och luftstrupen.

10

En första slang 8 leder vätska ner till kuffen 6 och en andra slang 10 leder vätskan från kuffen 6. Medelst en pumpanordning 12 kan vätskan cirkulera med bestämd hastighet. Pumpanordningen 12 kan även innefatta en (icke visad) reservoar för vätskan.

15

Det är uppenbart att vätskan inte nödvändigtvis behöver recirkuleras till kuffen 6. Ny vätska kan tillföras hela tiden. Detta medför dock en större förbrukning av vätska.

20

I detta utföringsexempel utgörs hela kuffens 6 utåtriktade yta av ett permeabelt membran 6A. Det är dock tillräckligt om endast en del av ytan utgörs av ett permeabelt membran.

25

Membranet 6A är selektivt permeabelt för det eller huvudsakliga proteinerna i surfactant; vilka betecknas SP-A, SP-B, SP-C och SP-D.

30

Slem och vätska kommer samlas runt kuffen 6 och om någon av proteinerna SP-A, SP-B, SP-C och SP-D föreligger utanför kuffen 6 kommer partialtrycket föranleda att proteinerna passerar igenom membranet 6A, in till vätskan i kuffen 6. Vätskan med proteiner kommer sedan flöda igenom den andra slangen 10.

35

I en analysenhet 14 ansluten till pumpanordningen 12 kan vätskan analyseras för att kvalitativt och kvantitativt bestämma halten av respektive protein.

- 5 Det finns flera kända mätmetoder för att bestämma närvaron av de olika proteinerna. Antikroppar selektivt utvalda för respektive protein är vanliga och kan användas på nanokulor som följer med vätskan. Genom belysning i analysenheten 14 kan sedan närvaron av proteinerna bestämmas med hjälp av
10 fluorescens.

Det går att märka nanokulor med olika färgämnen beroende på vald antikropp och därmed få samtidig mätning och analys av alla de önskade proteinerna.

- 15 Bestämningen huruvida brist av ett protein (och i så fall omfattningen av bristen) kan utföras i en beräkningsenhet 16 i analysenheten 14.

- 20 När det fastställts att ett eller flera av proteinerna SP-A, SP-B, SP-C och SP-D inte föreligger i tillräcklig mängd, kan en terapeutiskt effektiv dos av dessa proteiner bestämmas och doseras till patienten från en doserenhet 18. I detta exempel sker detta via en doserslang 22 till patientens luftstrupe
25 och vidare ner i lungorna.

- 30 Doserenhetsen 18 innefattar en första reservoar 20A för SP-A, en andra reservoar 20B för SP-B, en tredje reservoar 20C för SP-C och en fjärde reservoar 20D för SP-D. Från reservoarerna 20A-D kan den bestämda dosen av respektive protein SP-A, -B, C och -D doseras via doserslangen 22 till patienten.

- Användargränssnitt, intern kommunikation inom anordningen, reglering och övervakning och andra funktioner som kan
35 föreligga har alla symboliskt inrättats i en centralenhet 24.

Vid behov kan rensugning av slem ske på vanligt vis (efter tillräckligt analysmaterial samlats). Detta medför också en bättre omsättning av det fluidum (slem, etc) som för med sig proteinerna från lungorna.

5

Alternativt till traditionell sugning (via tuben 4) kan kuffen 6 utformas med en permanent suggenomföring som regelbundet suger upp slemmet som ligger närmast kuffen 6 (baserat på diffusionshastighet över membranet etc).

10

I FIG. 2 visas en alternativ utformning av en tub 4' innefattande en doserslang 22'. I tuben 4' är även en luftkanal 26 och en samplingsslang 28 inrättade.

- 15 Andningsgas passerar igenom luftkanalen 26 under inspiration och expiration. Genom att låta doserslangen 22' utmynna i luftkanalen 26 i form av ett spraymunstycke 30 uppnås en effektiv dosering av proteinet (proteinerna). Effektiviteten ökar om doseringen samordnas med tillförseln av andningsgas
- 20 igenom luftkanalen.

Samplingsslangen 28 visas som exempel på att upptagning av slem och liknande för analys kan ske genom en separat kanal istället för via kuffen i FIG. 1. Det är naturligtvis också

25 möjligt att utnyttja konventionella sugmetoder för att samla in ett provsampel.

Kombinationer mellan de två utföringsexemplena är fullt möjliga. Likväl som att flera alternativa utformningar enkelt

30 inses.

Krav

1. Förfarande för beredning av ett medikament innefattande stegen att

5 kvantitativt analysera ett prov från en patient avseende minst ett av proteinerna SP-A, SP-B, SP-C och SP-D,

bestämma om brist av det analyserade proteinet SP-A, SP-B, SP-C och SP-D föreligger och om så är fallet,

10 bestämma en terapeutiskt verksam dos av en ersättningssubstans för det analyserade proteinet SP-A, SP-B, SP-C och SP-D, och

bereda ett medikament innehållande den terapeutiskt verksamma dosen av ersättningssubstansen.

15 2. Medicinsk anordning (2) innefattande en analysenhet (14) för åtminstone kvantitativ analys av förekomsten av minst ett av proteinerna SP-A, SP-B, SP-C och SP-D i ett provsampel, kännetecknad av att analysenheten (14) omfattar en beräkningsenhet (16) för bestämning av den kvantitativa
20 mängden av proteinet i relation till normal mängd.

3. Medicinsk anordning enligt krav 2, kännetecknad av att en doserenhet (18) är ansluten till analysenheten (14) för dosering av ett medikament i beroende av
25 bestämningen av den kvantitativa mängden av proteinet i relation till normal mängd.

4. Medicinsk anordning enligt krav 3, kännetecknad av att doserenheten (18) innefattar en reservoar (20A, 20B, 20C, 20D) för den eller de substanser som kan ingå i
30 medikamentet.

5. Medicinsk anordning enligt krav 3 eller 4, kännetecknad av ett medel (22; 22') för att leda
35 medikamentet från doserenheten (18) till andningsorganet på ett levande väsen.

6. Medicinsk anordning enligt krav 5, kännetecknad av medlet innefattar en doserslang (22), utformad att införas i trakea på det levande väsendet.
- 5 7. Medicinsk anordning enligt något av kraven 2-6, kännetecknad av att medikamentet innefattar minst en av proteinerna SP-A, SP-B, SP-C och SP-D.

P
1
2
3
4
5
6
7
8
9

Sammandrag

Förfarande för beredning av ett medikament och en medicinsk anordning

5

Ett förfarande för beredning av ett medikament för behandling av lungor med surfactantbrist beskrivs. Förfarandet innefattar stegen att kvantitativt analysera ett prov från en patient avseende minst en av proteinerna SP-A, SP-B, SP-C och SP-D, bestämma om brist av det analyserade proteinet SP-A, SP-B, SP-C och SP-D föreligger och om så är fallet, bestämma en terapeutiskt verksamt dos av en ersättningssubstans för det analyserade proteinet SP-A, SP-B, SP-C och SP-D, och bereda ett medikament innehållande den terapeutiskt verksamma dosen av ersättningssubstansen. En medicinsk anordning användbar vid utförande av förfarandet beskrivs också.

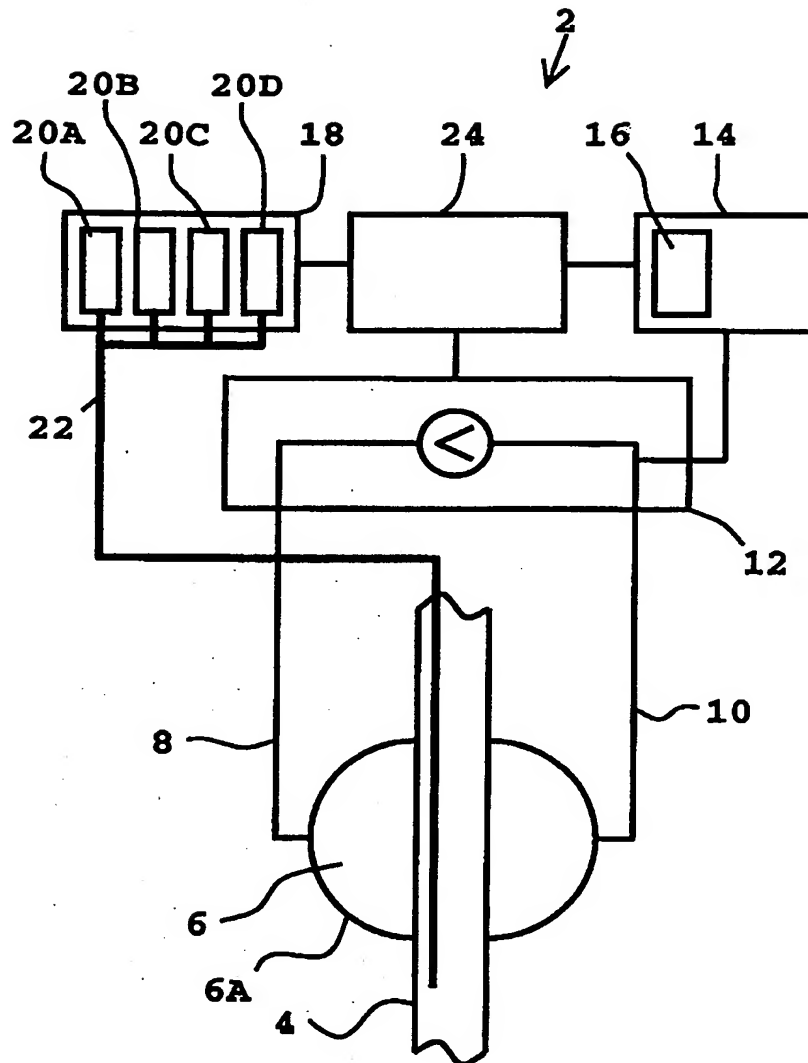
10

15

FIG. 1

P
1
2
3
4
5
6
7
8
9

FIG. 1



2/2

FIG. 2

